



DERLEME/REVIEW

**Hidrojen Sülfür'ün Fizyolojik ve Patolojik Olaylara Katkısı ve
Klinikte Kullanımı**

**Contribution of Hydrogen Sulfide to Physiological and Pathological Events and
Clinical Use**

Kübra Gönbe¹, Fatma Aydınoglu¹, Nuran Ögülener²

¹Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Hydrogen sulfide (H₂S), synthesized by enzymatic or non-enzymatic means, is a third gas neurotransmitter similar to nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO). Enzymes responsible for their synthesis in the body are expressed in various tissues. H₂S has many physiological effects such as anti-inflammatory, antiapoptotic, neuroprotective, gastroprotective, antispasmodic, cytoprotective antioxidant, a bronchodilator, blood pressure regulation. Also, it is known that H₂S has a role in various pathological conditions such as hypertension, atherosclerosis, depression, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ulcer, erectile dysfunction, Alzheimer's, and Parkinson's disease. Considering its potential importance in physiopathological conditions, various drugs have been developed in combination with H₂S-releasing aspirin and naproxen. In this context, some drugs with anti-inflammatory, analgesic, antioxidant, cytoprotective, and cardioprotective effects have been developed. ATB-346, GIC-1001, NBS-1120, SG-1002, AP-39, and MZe76 are among the candidate drugs. Phase studies of S-zofenopril have been completed. The realization of preclinical and clinical studies on the L-cysteine/H₂S pathway is important physiologically, pathologically, and therapeutically, and the development of new drugs in this direction is considered to be promising for treatment approaches.

Keywords: Hydrogen sulfide, Gas neurotransmitter, H₂S donors

ÖZET

Enzimatik veya non-enzimatik yollarla sentezlenen hidrojen sülfür (H₂S), nitrik okside (NO) ve karbonmonoksit (CO) benzer üçüncü bir gaz nörotransmitterdir. Vücutta sentezinden sorumlu enzimler çeşitli dokularda ekspres edilmektedir. Antiinflamatuar, antiapoptotik, nöroprotektif, gastroprotektif, antispazmotik, sitoprotektif, antioksidan, bronkodilatör, kan basıncı regülasyonu gibi birçok fizyolojik etkisi olan H₂S'in, hipertansiyon, ateroskleroz, depresyon, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ülser, erektil disfonksiyon, parkinson ve alzheimer gibi çeşitli patolojik durumlarda da rolü olduğu bilinmektedir. Fizyopatolojik durumlardaki potansiyel önemi göz önüne alınarak H₂S salıveren aspirin ve naproksenle kombine çeşitli preparatlar geliştirilmiştir. Bu kapsamda antiinflamatuar, analjezik, antioksidan, sitoprotektif ve kardiyoprotektif etkiler gösteren bazı aday ilaçlar geliştirilmiştir. ATB-346, GIC-1001, NBS-1120, SG-1002, AP-39 ve MZe76 aday ilaçlar arasında yer almaktadır. S-zofenoprilin isimli ilacın ise faz çalışmaları tamamlanmıştır. L-sistein/H₂S yoluyla ilgili prelinik ve klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi fizyolojik, patolojik ve terapötik açıdan önem taşımakta ve bu doğrultuda yeni preparatların geliştirilmesinin tedavi yaklaşımları için umut verici olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hidrojen sülfür, Gaz nörotransmitter, H₂S donörleri

Giriş

Çürük yumurta kokusuna sahip renksiz bir gaz olan H₂S'in son yıllarda memelilerde varlığı tespit edilip, NO ve CO'dan sonra üçüncü bir gaz nörotransmitter olduğu kabul edilmiştir^{1,2}. Memeliler üzerinde yapılan çalışmalarda da H₂S'in beyinde ve periferik dokularda fizyolojik olayların regülasyonunda önemli roller oynayan bir sinyal molekülü olduğu saptanmıştır³. Endojen H₂S enzimatik ve/veya non enzimatik olarak sentezlenmektedir. Enzimatik sentezi L-sistein ve homosistein üzerinden, sistasyon gama liyaz (CSE), sistasyon beta sentaz (CBS) ve 3-merkaptopürivat sülfürtransferaz (3-MST) enzimleri aracılığıyla



gerçekleşmektedir^{4,5}. H₂S sentezinden sorumlu bu enzimlerin lokalizasyonları dokulara göre farklılık göstermektedir. Kardiyovasküler sistemde CSE enzim ekspresyonu baskın iken, santral sinir sisteminde CBS enzim ekspresyonu çok daha belirgindir^{1,6}. Kalp, vasküler yapılar, böbrek, mesane, akciğer, beyin, mide, kolon, karaciğer, korpus kavernozum, uterus, mesane, gibi dokularda H₂S'in endojen olarak sentezlendiği gösterilmiştir^{1,2,7,8}. Her dokuda farklı konsantrasyonlarda bulunduğu bilinen H₂S'in insan plazmasında 50 µM düzeyinde varlığı tespit edilmiştir⁹.

H₂S'in antiinflamatuvar, antioksidan, sitoprotektif, hücre otofaji ve apoptoz olaylarının regülasyonu gibi rolleri çeşitli dokularda kanıtlanmıştır¹⁰⁻¹². Vasküler dokularda vazodilatör etkileriyle kan basıncı regülasyonu, düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi, beyin dokusunda nöroprotektif ve nöromodülatör etki, gastrik motiliteyi düzenleyici, midede protektif ve antispazmotik etki; ürogenital sistem organlarında konsantrasyona bağlı kasılma ya da gevşeme yanıtları oluşturma ve bronşlarda gevşetici etki ile havayolu tonusunu düzenleme gibi birçok fizyolojik rolü açıklanmıştır¹³⁻¹⁸. Hipertansiyon, ateroskleroz, pulmoner hipertansiyon, obezite, iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarı, parkinson, alzheimer, depresyon, demans, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ülser, kolit, hemorajik sistit, erektil disfonksiyon ve testis disfonksiyonu gibi fizyopatolojik olaylarda L-sistein/H₂S'in olası rollerinin olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^{15,19-25}. Bu nedenle, çeşitli hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef molekül olarak düşünülmüştür²⁶. Bu amaçla H₂S salıveren ilaç preparatları dizayn edilmiş ve bu preparatların çeşitli hastalık modellerindeki terapötik etkileri hayvan ve insan çalışmalarında araştırılmıştır²⁷. H₂S'in vücuttaki sentezi, metabolizması, fizyolojik ve patolojik olaylarda etkisi ve H₂S salıveren preparatlara ait çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Hidrojen Sülfür

H₂S ilk olarak 1776 yılında kanalizasyon işçilerinin gözlerinde oluşan rahatsız edici etkiden sorumlu bir bileşik olarak tanımlanmıştır²⁸. Bu molekül renksiz, yanıcı, suda çözünebilir ve karakteristik çürük yumurta kokusuna sahip bir gazdır^{2,29}. H₂S memeli dokularında endojen olarak sentezlenebilir küçük molekül ağırlıklı bir gaz nörotransmitterdir³⁰. Lipofilik çözücülerdeki çözünürlüğü sudakinden beş kat daha fazla olduğu bilinen H₂S plazma membranının lipit çift tabakasından lipofilik özelliği nedeniyle kolayca geçebilmekte ve parakrin etki göstermektedir^{2,31,32}. Bu nedenle H₂S'in transportu membran kanallarına ve reseptörlere ihtiyaç duymamaktadır³¹. H₂S biyolojik sıvılarda yaklaşık %15 H₂S, %85 HS⁻ ve az miktarda da S²⁻ şeklinde bulunan zayıf bir asittir³³. Sulu bir çözelti içinde bile normal fizyolojik koşullar altında, pH 7.4'te yaklaşık üçte biri çözülmeden kalırken üçte ikisi H⁺ ve HS⁻ iyonuna dönüşmektedir. HS⁻ de daha sonra H⁺ ve S²⁻ iyonlarına ayrışmaktadır ve bu reaksiyon yüksek pH koşullarında meydana geldiği için in vivo S²⁻'nin oluşumu göz ardı edilmektedir^{2,34}.

Hidrojen Sülfürün Sentezi

H₂S memeli hücrelerinde enzimatik ve non-enzimatik yoldan endojen olarak sentez edilmektedir³⁵. H₂S'in her dokuda farklı mikromolar konsantrasyonlarda bulunduğu saptanmıştır. Örneğin sıçan ve insan plazmasında 50 µM düzeyinde H₂S tespit edilirken, beyin homojenatlarında 50-160 µM aralığında bulunabileceği bildirilmiştir^{1,7,9}. H₂S, memeli hücrelerinde CBS, CSE ve 3-MST enzimleri tarafından sentez edilmektedir^{1,5}. CBS ve CSE aracılı H₂S sentezi, piridoksal-5-fosfat (PLP)'a bağımlı olarak L-sistein veya homosistein üzerinden transsülfürasyon yoluyla gerçekleşmektedir^{36,37}. Öte yandan 3-MST ve sistein amino transferaz (CAT) aracılı H₂S sentezi ise, PLP' den bağımsız α-ketoglutarat varlığında gerçekleşmektedir⁵.

CBS enzimi 63-kDa büyüklüğünde, PLP ve hem kofaktörlerini bağlayan alt ünitelerden oluşan homotetramerik bir enzimdir^{38,39}. CBS enziminin ilk olarak beyinde tespit edilmesinden sonra memelilerde karaciğer, pankreas, böbrek, ileum, plasenta, intrauterin, miyometriyum ve amniyon gibi dokularda da ekspres edildiği bildirilmiştir^{1,7,40,41}. Kimura ve ark., CBS enziminin sinir sistemi ve beyindeki H₂S sentezinden sorumlu esas enzim olduğunu göstermişlerdir¹. CSE enzimi 45-kDa büyüklüğünde ve PLP'ye bağımlı homotetramer yapıda indüklenebilir bir enzimdir^{17,37,42}. CSE enziminin karaciğer, beyindeki nöronlar, böbrek, kolon, portal ven, torasik aorta, portal ven, ileum, uterus, intrauterin, plasenta, miyometriyum, amniyon ve düz kas hücrelerinde ekspres edildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. En yüksek karaciğerde olmak üzere böbrek, vasküler endotel ve vasküler düz kas dokularında da yoğun miktarda

bulunmaktadır. Miyokardiyum, aort, pulmoner arter, mezenterik arter dahil olmak üzere bu dokularda da eksprese edildiği ve yüksek oranda dağılım gösterdiği bildirilmiştir^{7,29,41,43-45}. Kardiyovasküler sistem dokularında en önemli H₂S kaynağının CSE enzimi olduğu tespit edilmiştir⁶. Ayrıca bu enzimin sadece sitozolde lokalize olduğu, intrasellüler Ca⁺² düzeylerinin artışının enzimin mitokondriye translokale olmasına yol açtığı tespit edilmiştir⁴⁶. 3-MST enzimi sisteini katabolize eden bir monomer ya da inaktif sülfür bağlı bir homodimer olarak bulunan 33 kDa büyüklüğünde bir enzimdir^{47,48}. Bu enzimin hem mitokondri hem de sitozolde bulunduğu bildirilmiştir^{49,50}. 3-MST'nin çeşitli dokularda farklı oranlarda olmak üzere geniş bir dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Sıçan dokularında en fazla böbrek, kalp, karaciğer ve beyinde eksprese edildiği saptanmıştır⁴⁹. Bu enzim, CBS ve CSE enzimlerinden farklı olarak post-tranlasyonel modifikasyonlar veya transkripsiyonel regülasyondan ziyade redoksa duyarlı mekanizmalar aracılığıyla düzenlenmektedir. Ayrıca hücrede redoks homeostazının sürdürülmesinde görev almaktadır⁵¹.

H₂S'in non-enzimatik sentezi tiyol ya da tiyol içeren bileşiklerin diğer moleküllerle reaksiyona girmesi yoluyla gerçekleşmektedir⁵². H₂S ve metabolitlerinin sülfür içeren aminoasitlerden, piridoksal-5-fosfat, B6 vitamini ve hem bağlı veya serbest demirin katalizlediği non-enzimatik bir yoldan memeli hücrelerinde ve kanda sentezlendiği gösterilmiştir. H₂S'in ayrıca barsaktaki sülfür indirgeyici bakteriler tarafından oluşturulduğu; eritrositlerdeki polisülfatlardan glutatyona bağlı olarak sentezlenebildiği de bildirilmiştir^{53,54}.

Hidrojen Sülfürün Metabolizması

H₂S biyolojik sistemlerde oksidasyon, metilasyon ve metaloproteinler aracılığıyla üç farklı mekanizma ile inaktive edilmektedir⁵⁵. Oksidasyon olayı mitokondride gerçekleşmekte olup, H₂S metabolizmasında birincil mekanizma olarak kabul edilmiştir. Endojen H₂S sülfür kinon oksiredüktaz (SQR) enzimi aracılığıyla persülfüre okside edilmekte, persülfür daha sonra etilmalonik ensefalopati protein 1 (ETHE1) enzimi aracılığıyla sülfüre dönüşmektedir. Sülfür ise sülfür oksidaz enzimi aracılığıyla hızlıca sülfite (SO₃⁻²) veya rodanaz aracılığıyla tiyosülfata (S₂O⁻³) okside edilir⁵⁵. Metilasyon olayı ise sitozolde gerçekleşmektedir. Bu yolda H₂S, tiyol S-metil transferaz (TMT) enzimi aracılığıyla metantiyol (CH₄S) ve dimetilsülfüre [(CH₃)₂S] dönüştürülmektedir⁵⁵. Metaloproteinler aracılığıyla yakalanma olayı metallo- veya disülfid- içeren methemoglobin veya glutatyon gibi moleküller tarafından H₂S'in yakalanması şeklinde gerçekleşmektedir^{56,57}.

Hidrojen Sülfürün Fizyolojik Etkileri ve Patolojik Olaylara Katkısı

H₂S'in kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, gastrointestinal, ürogenital ve solunum sistemlerindeki birçok fonksiyonları regüle ettiği gösterilmiştir⁵⁸.

Hidrojen Sülfür ve Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü

Kardiyovasküler sistemde önemli bir gaz nörotransmitter olan H₂S, bu dokuda sisteini substrat olarak kullanarak CBS/CSE enzimleri vasıtasıyla sentezlenir¹⁰. Ayrıca vasküler endotelde CAT varlığında 3-MST enzimi aracılığıyla da sentezlendiği bildirilmiştir¹⁹. Endotelium kaynaklı H₂S sentezinde CSE enziminin primer enzim olduğu kabul edilmekte ve H₂S'in ağırlıklı olarak CSE tarafından katalizlendiği bilinmektedir^{6,59,60}. H₂S'in vasküler dokuda, kan basıncı ve vasküler tonusun düzenlenmesi, aterosklerozun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi, sitoprotektif etki ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli rollere sahip olan fizyolojik bir regülatör olduğu bilinmektedir^{10-12,21,61,62}.

H₂S'in direkt olarak damar düz kasında vazodilatasyon yaptığı ve bazal tonusu modüle ettiği gösterilmiştir^{63,64}. H₂S vasküler hemostazı endotelden bağımlı ya da bağımsız şekilde sağlamaktadır⁶⁵. Vazodilatör etkileriyle bilinen H₂S'in belirli koşullar altında vazokonstriktör yanıt oluşturmaktadır. Küçük rezistans arterlerdeki vazodilatör etkisi bifaziktir. Konsantrasyona bağlı olarak vazorelaksan yanıt gözlenir ve bu etkinin K⁺ kanalları, voltaja bağımlı Ca⁺² kanalları, eNOS ve Cl⁻/HCO₃⁻ transport mekanizmaları üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmüştür⁶⁰. Sıçan mezenterik arter, aorta ve mide arterlerinde yapılan diğer çalışmalarda, H₂S'in düşük konsantrasyonlarının vazokonstriktör yanıtı, yüksek konsantrasyonlarının ise vazorelaksan yanıtı sebep olduğu tespit edilmiştir⁶⁶⁻⁶⁸. Junbao Du ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sıçanların aortik düz kaslarında H₂S'in düz kas hücrelerinin proliferasyonunu mitrojenle aktive olan protein kinaz yoluyla doza bağımlı olarak baskıladığı gösterilmiştir⁶⁹.

H₂S'in down regülasyonunun çeşitli kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir¹². Diğer yandan endotelial H₂S sinyal iletimi, obezite ve I/R hasarı gibi çeşitli patolojik olaylarda ise up regüle edilir⁷⁰. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarla gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, hipertansif tedavi görmüş hastalarda ve 2.-3. derece hipertansiyonu olup önceden tedavi görmüş hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük plazma H₂S konsantrasyonları saptanmıştır⁷¹. Dekametazon aracılığıyla hipertansiyon oluşturulan sıçanların mezenterik ve karotid arterlerinde CBS ve CSE enzim ekspresyonlarında ve H₂S sentezinde azalma tespit edilmiştir⁷². Ayrıca, spontan hipertansiyon oluşturulmuş sıçanlarla yapılan bir çalışmada, H₂S donörü GYY4137 uygulanmasının sıçan aort halkalarında gevşemeye ve perfüze böbrek damarlarında K_{ATP} kanallarını açmak suretiyle dilatasyona sebep olduğu gözlemlenmiştir. H₂S donörünün bu etkileri, kardiyovasküler hastalıklarda terapötik değerinin olabileceğini düşündürmüştür⁷³. Konjenital kalp rahatsızlığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise pulmoner hipertansiyonlu deneklerde CSE ekspresyonunun ve H₂S seviyesinin pulmoner hipertansiyonu olmayan deneklere göre önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda pulmoner hipertansiyon tanısında H₂S'in potansiyel bir belirteç olabileceği öngörülmüştür⁷⁴. Aterojenik diyetle beslenen CSE geni silinmiş farelerde yapılan çalışmada, endojen H₂S sentezinin azalması sonucu vasküler remodelling ve daha şiddetli ateroskleroz gelişiminin gözlemlendiği ve farelere NaHS uygulanmasının ateroskleroz oluşumunun baskılandığı bildirilmiş ve CSE/H₂S yolağının ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür⁷⁵. Hipertansiyon, ateroskleroz ve pulmoner hipertansiyon gibi H₂S seviyesinin azalmasına bağlı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde L-sistein/H₂S yolağının yeni bir terapötik hedef olabileceği öngörülmektedir¹⁹.

Hidrojen Sülfür ve Santral Sinir Sistemindeki Rolü

H₂S'in beyin dokusunda yüksek oranda endojen olarak sentezlendiği, ilk olarak Abe ve Kimura tarafından tespit edilmiş ve bu dokuda nöromodülatör bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür¹. CBS enziminin hipokampusta ve serebellumda yüksek oranda ekspresyonu, CBS enzim inhibitörlerinin beyin dokusunda H₂S oluşumunu suprese etmeleri ve CBS aktivatörünün H₂S sentezini artırması bu dokudaki endojen H₂S sentezinde CBS enziminin ana enzim olduğunu düşündürmüştür¹. Lee ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise mikroglia hücre kültürlerinde sadece CSE enzimi tespit edilmiştir⁷⁶. Bir başka çalışmada ise, CBS geni silinmiş farelerin beyin homojenatlarında H₂S sentezinden sorumlu enzimin 3-MST olduğu bildirilmiştir⁵.

H₂S'in santral sinir sisteminde nöroprotektif ve nöromodülatör işlevlerini, beyin dokusu üzerinde antiinflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik etkiler oluşturarak gösterdiği bildirilmiştir^{13,77,78}. Ayrıca nöronlarda, mikroglial hücrelerde ve astrositlerde hücre içi Ca⁺² ve pH homeostazını modüle etmektedir^{76,79,80}. Bu sonuçlar, endojen H₂S'in intraselüler Ca⁺² düzeyini artırarak nöronlar ve glia hücreleri arasında sinyalizasyona aracılık edebileceğini düşündürmüştür^{76,80}.

H₂S'in, nöronal hücrelerde N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörleri üzerinden etki göstererek sinaptik bir hafıza ve bellek merkezi olan hipokampusun uzun vadeli potansiyelizasyonunu indüklediği gösterilmiştir^{1,13,80}. Kimura ve ark., glutamat kaynaklı oksidatif stres modelinde, H₂S'in nöronlarda glutasyon düzeyini arttırması sonucu hücre ölümünü engellediğini ve nöroprotektif etki oluşturduğunu göstermişlerdir^{13,81}.

6-Hidroksidopamin aracılı parkinson modeli oluşturulmuş sıçanların substantia nigra bölgesinde endojen H₂S düzeylerinde önemli derecede azalma olduğu gözlemlenmiştir⁸². 1-Metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺) ile parkinson modeli oluşturulan SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerine NaHS uygulanmasının NO sinyal yolağını baskılayarak MPP⁺ tarafından indüklenen oksidatif stres hasarını, hücre apoptozunu, reaktif oksijen türleri ve NO düzeylerini azalttığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda H₂S'in parkinsonda MPP⁺ ile indüklenen hücre hasarına karşı muhtemel koruyucu etkiye sahip olduğu ve parkinson tedavisinde potansiyel rolünün olabileceği düşünülmüştür⁸³.

Amiloid-β₁₋₄₀ (Aβ₁₋₄₀) enjeksiyonu ile oluşturulan alzheimer modeli sıçanlarda, NaHS uygulaması sonucunda hipokampusun CA₁ bölgesinde Aβ₁₋₄₀ ile indüklenen apoptozun baskılandığı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar NaHS tedavisinin, Aβ₁₋₄₀'ın neden olduğu apoptozun, nöroinflamasyonun, uzamsal öğrenme ve hafıza bozukluklarını önemli derecede engelleyebileceğini ve alzheimer hastalığında terapötik bir yaklaşım sunabileceğini düşündürmüştür⁸⁴.

Kronik öngörülmeleyen stres modeliyle depresyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda endoplazmik retikulum stresinin yüksek seviyelerde olduğu ve antidepresan benzeri bir faktör olan Sirt-1 seviyesinin azalmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu sıçanlara, NaHS uygulamasının hipokampal endoplazmik retikulum stresini azalttığı, Sirt-1 ekspresyonunu arttırdığı ve depresyon benzeri davranışları azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, Sirt-1 inhibitörü olan sirtinol uygulanmasının da H₂S'nin bu etkilerini tersine çevirdiği bildirilmiştir⁸⁵. Böylece eksojen H₂S'nin antidepresan benzeri etkisinin olduğu ve depresyon tedavisinde hipokampüsteki H₂S sentezini artırmanın yeni bir tedavi hedefi tedavi olabileceği ileri sürülmüştür^{85,86}.

Zhang ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley sıçanlarına NaHS uygulanması sonucu, hipokampüste antiapoptotik etkileriyle bilinen Bcl-2 protein ekspresyonunda artış ve pro-apoptotik bir protein olan Bax'ın ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca Bcl-2'nin Bax'a göre daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. Böylece H₂S'in, hipokampüsteki apoptozu inhibe etmek suretiyle serebral iskemi reperfüzyonunun sebep olduğu vasküler demans hasarını önleyebileceği ve bu rahatsızlıkta terapötik değeri olabileceği düşünülmüştür⁸⁷. Bu araştırmalar ışığında H₂S'in; parkinson, alzheimer, vasküler demans, depresyon gibi birçok nörodejeneratif hastalığın fizyopatolojisinde rolünün olduğu ve bu hastalıkların tedavisinde terapötik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu rolünün altında yatan en önemli mekanizmanın ise hedef proteinlerin sülfidasyonu olduğu bildirilmiştir²⁴.

Hidrojen Sülfür ve Gastrointestinal Sistemdeki Rolü

H₂S'in gastrointestinal sistemde sentez edildiği ve bu nörotransmitterin sentezinden sorumlu olan enzimlerin burada varlığı gösterilmiştir⁸⁸. İnsan kolonu ve miyenterik plexusu dahil olmak üzere kolonun eksternal katmanlarında, submukozal ve miyenterik nöronlarda CBS ve CSE'nin ekspresyonu, miyenterik eksternal hücrelerde ise CSE'nin ekspresyonu gösterilmiştir^{7,14,45,89}. Yapılan çalışmalarda H₂S'in gastrointestinal yapılarda, motilitenin regülasyonu, mukozal kan akımını arttırıcı, antinosiseptif, antioksidan, prosekretuar ve gastroprotektif etki gibi birçok fizyolojik etkisi olduğu açıklanmıştır¹⁴.

Kobaylarda gastrointestinal sistem düz kasları üzerine farklı konsantrasyonlarda H₂S uygulandığında, düşük konsantrasyonda kontraksiyon, yüksek konsantrasyonda ise gevşeme cevabı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu yanıtlar neticesinde H₂S'in gastrik motilitenin düzenlenmesinde bifazik etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. Bu gevşeme yanıtlarının ise K_{ATP} kanalları aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür¹⁶. Yapılan bir çalışmada, asetilsalisilik asitin (ASA) rodent mide mukozal kan akımını azaltıcı etkisinin ve lökositlerin endotele yapışmasının, NaHS'in uygulanmasıyla tersine çevrildiği gösterilmiş ve H₂S'in gastrik sirkülasyonda fizyolojik bir rolü olduğu ve CSE enziminin ASA/Non-Steroidil Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) için yeni bir hedef olabileceği ileri sürülmüştür¹⁴. İrritabl barsak sendromu modeli oluşturulmuş sıçanlarda H₂S'in kolorektal distansiyonun neden olduğu gastrointestinal spazm ağrılarını inhibe ettiği gösterilmiştir. H₂S'in bu antinosiseptif etkisini K_{ATP} kanalları ve NO aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür. Bu bulgular doğrultusunda, H₂S salıveren ilaçların ağrılı barsak hastalıklarının tedavisinde terapötik önemi olabileceği düşünülmektedir⁸⁸.

Barsak I/R hasarı oluşturulan sıçanlarda, NaHS uygulanmasıyla I/R hasarı ile oluşan serum ve barsak dokusundaki malondialdehit (MDA) aktivitesinin önemli derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada, serum ve barsak dokusundaki süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz aktivitesi gibi antioksidan enzimlerde önemli ölçüde bir artış bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında H₂S'in antioksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olarak intestinal hasara karşı koruyucu rolü olduğu ve terapötik ajan olarak potansiyel kullanımı olabileceği düşünülmüştür⁹⁰. Benzer şekilde Li ve ark. tarafından, neonatal farelerde, kolon dokusunda maternal ayrılmanın neden olduğu epitel hasar, oksidatif stres ve iltihaplanmaya karşı H₂S'in koruyucu rolü olduğu tespit edilmiş ve H₂S'in potansiyel terapötik önemi olabileceği ileri sürülmüştür⁹¹.

Ülser modeli oluşturulmuş sıçanlarda, gastrik H₂S düzeyi ile CBS ve CSE enzim ekspresyonlarında artış olduğu gözlemlenmiştir. H₂S donörleri ve L-sistein uygulamasının ülserin iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, PAG uygulamasının mide ülserinin iyileşmesini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, H₂S'in ülserin iyileşmesini sağlamak amacıyla mide mukozasında sentez edildiği ve H₂S salgılayan ilaçların mide ülseri ve benzeri patolojik durumlarda potansiyel önemi olabileceği ileri sürülmüştür²⁰. Ayrıca, endojen H₂S'nin nötrofil birikimini önleyerek ve antioksidan etkisi ile

antiinflamatuar bir molekül olarak görülebileceği ve kolit tedavisinde terapötik bir molekül olabileceği düşünülmüştür⁹².

Hidrojen Sülfür ve Ürogenital Sistemdeki Rolü

H₂S'in ürogenital sistemde endojen olarak sentezlendiği ve bu sentezden sorumlu CBS, CSE ve 3-MST enzimlerinin dokuya spesifik olarak bu yapılarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Endojen H₂S'in ürogenital sistemde birçok fizyolojik fonksiyon ve patolojik durumların regülasyonunda rol aldığı bildirilmiştir⁹³⁻⁹⁵.

Zou ve ark. tarafından sıçan mesane dokusunda H₂S'in sadece 3-MST enzim aracılığı ile mesane düz kas ve ürotelyumunda sentezlendiği gösterilmiştir. NaHS'in bu dokuda gevşetici etkisi ile miksiyon intervallerini uzatarak sıklığını azalttığı gözlenmiştir⁹⁵. İnsan mesane dokusunda yapılan bir çalışmada da ürotelyum tabakasında endojen H₂S'in sentezlendiği ve bu sentezden sorumlu enzimin CBS olduğu ileri sürülmüştür⁹⁶. Benign prostat hiperplazisi geçiren erkeklerden alınan mesane dokularında, CBS ve CSE enzimlerinin ekspresyonu ve bu enzimlerin L-sisteinden H₂S oluşumuna aracılık ettikleri gösterilmiştir⁹⁷. İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, mesane dokusunda H₂S'in inhibitör bir nörotransmitter olduğu ve alt üriner sistem disfonksiyonu tedavisinde yeni bir terapötik hedef olabileceği ileri sürülmüştür^{93,94,96,97}. İnsan mesane kanseri EJ hücrelerinde NaHS uygulanması ile hücrenin proliferasyon aktivitesinin ve invazyon yeteneğinin anlamlı derecede yükseldiği ve bunun NaHS konsantrasyonu ile orantılı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir⁹⁸.

Gai ve ark. tarafından yapılan çalışmada, insan ve sıçan prostat dokusunda CBS, CSE ve 3-MST varlığı gösterilmiştir⁹⁴. Sıçan prostat bez epitelinde 3-MST ile CBS enzimlerinin ekspresyonları gösterilmiş ve endojen H₂S'in bu dokuda sentezlendiği tespit edilmiştir. H₂S'in prostat dokusunda endojen bir gevşeme faktörü olabileceği düşünülmüştür⁹⁵. Çeşitli çalışmalarda prostat kanseriyle endojen H₂S düzeylerinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Androjene bağımlı insan prostat kanseri hücrelerinde, H₂S ile CBS ve CSE enzimlerinin seviyelerinin diğer hücrelere oranla daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Bu etkinin ise dihidrotestesteron uygulanması ile down regüle edildiği bildirilmiştir⁹⁹. Prostat kanseri hücrelerinde CSE enziminin up regüle edildiği gözlemlenmiştir. Kanser Genom Atlası Prostat kanser verilerinden düşük sağkalımın, yüksek CSE ekspresyonu ile korelasyon gösterdiği ve geç evre prostat kanserli hastalarda CSE enzim ekspresyonunun arttığı klinik verilerle ortaya çıkarılmıştır¹⁰⁰. Bu bulgular, prostat kanserinde H₂S düzeyinin düşürülmesine yönelik terapötik yaklaşımın hedef olabileceğini düşündürmektedir.

H₂S sentezinin böbreklerde esas olarak CBS ve CSE enzimleri aracılığıyla yüksek oranda gerçekleştiği tespit edilmiştir¹⁰¹. Renal I/R modeli oluşturulmuş sıçanlarda, NaHS uygulamasının böbrek dokularında plazma kreatinin, kan üre azotu ve MDA düzeylerinde düşüş ile birlikte SOD aktivitesinde de artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra NaHS'in, I/R'li sıçan grubuna kıyasla böbrek dokusundaki anormal histolojik değişiklikleri iyileştirdiği bildirilmiş ve H₂S'in oksidatif stresi azaltarak renal I/R'ye karşı koruyucu rolü olabileceği ileri sürülmüştür¹⁰².

İzole insan üretra dokusunda NaHS uygulamasının bazal tonusu etkilemediği fakat fenilefrinle kastırılmış dokularda gevşeme yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir¹⁰³. İnsan ve sıçan üretra dokusunda endojen H₂S'in sentezlendiği ve CBS, CSE ve 3-MST enzimlerinin bu dokulardaki immünoreaktivitesi bildirilmiştir⁹⁴.

H₂S'in erektil fonksiyondaki olası etkisi ilk olarak sıçan ve maymunlarda yapılan çalışma ile ortaya çıkarılmıştır¹⁰⁴. H₂S'in endojen olarak fare, tavşan ve insan korpus kavernozum dokularında L-sisteinden sentezlendiği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir^{8,105-107}. İnsan korpus kavernozum dokusunda CBS ve CSE enzimlerinin ekspresyonları gösterilmiş ve L-sistein/ H₂S yolağının erektil fonksiyonu regüle ettiği ileri sürülmüştür⁸. Aydınoglu ve ark. tarafından, fare korpus kavernozum dokusunda CBS, CSE ve 3-MST enzimlerinin varlığı gösterilmiş ve H₂S'in bu dokuda esas olarak düz kastan salıverildiği ileri sürülmüştür¹⁰⁸. Ayrıca, in vivo olarak NaHS'in proerektil etkisi sıçan, tavşan ve maymunlarda bildirilmiştir^{104,109}. Bu sonuçlar doğrultusunda korpus kavernozum dokusunun regülasyonuna L-sistein/H₂S yolağının önemli bir katkısının olduğu ve bu yolağın erektil disfonksiyonun tedavisinde potansiyel terapötik hedef olabileceği ileri sürülmüştür^{8,104,108,109}.

Tavşan klitoral kavernoza ve vajinal düz kas preperatlarında yapılan çalışmada, in vitro olarak NaHS uygulamasının bu dokularda konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlenmiş ve H₂S

yolağının kadın seksüel organlarında fizyolojik bir rol oynayabileceği düşünülmüştür¹⁵. İnsan gebe miyometriyum düz kas hücrelerinde CBS ve CSE enzimlerinin lokalizasyonları gösterilmiştir ve bu enzimler aracılığıyla sentezlenen endojen H₂S'in bu dokunun spontan kasılmalarını lokal olarak modüle ettiği bildirilmiştir. Ayrıca gebe miyometriyum dokusuna L-sistein uygulamasının H₂S'in oluşumuna neden olduğu, CSE ve CBS inhibitörleri varlığında ise bu sentezin ortadan kaldırıldığı saptanmıştır. Aktif doğum sırasında, doğum öncesine göre H₂S sentezinin önemli derecede azaldığı miyometriyum biyopsilerinde tespit edilmiştir. Bu bulgular, doğum sırasında H₂S yolağının down regüle olmasının, doğum başlangıcında gebe uterusunun kasılma durumuna geçişine katkıda bulunan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir¹⁷.

Hidrojen Sülfür ve Solunum Sistemindeki Rolü

H₂S'in akciğer ve havayolları dokularında, CSE ve CBS enzimleri tarafından sentezlendiği ve önemli bir modülatör olduğu bilinmektedir¹¹⁰. Ayrıca domuz havayolu düz kas dokusunda CBS ve CSE enzimleri ile birlikte 3-MST enziminin de ekspresyonu gösterilmiştir¹¹¹. Endojen H₂S solunum sisteminde havayolu tonusu, pulmoner sirkülasyon, fibrozis, oksidatif stres, inflamasyon, hücre proliferasyonu veya apoptozisi gibi önemli fizyolojik fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunmaktadır^{18,23} ve fizyolojik etkilerini solunum yolu düz kası, epitel hücreleri, fibroblastlar ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde göstermektedir¹⁸. Fare, kobay, domuz ve insan bronşiyal düz kas preperatlarında H₂S'in bronkodilatör etkisiyle solunum yolu düz kas tonusunun regülasyonunda olası bir rolü olduğu gösterilmiştir^{111,112}. Astım, KOAH, pulmoner fibrozis, hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon, akciğer I/R hasarı ve akut akciğer hasarı gibi solunum sistemindeki çeşitli hastalıkların fizyopatolojisi endojen H₂S sentezindeki değişiklik ile ilişkilendirilmiştir^{18,23}. Aynı zamanda astım ve KOAH gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarının teşhisinde balgam, kan, ekshale H₂S'in potansiyel biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür¹¹³⁻¹¹⁵.

Ovalbuminle astım modeli oluşturulmuş fare ve sıçanlarda, endojen H₂S düzeyinin kontrol gruplarına göre belirgin derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir. H₂S sentezindeki düşüşle birlikte CSE enzim ekspresyonunda da önemli ölçüde azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, ovalbumin uygulanan farelerde endojen H₂S düzeyindeki değişikliğin CSE ekspresyonundaki azalmadan kaynaklandığı ve CSE/H₂S yolağının astım gelişiminde önemli bir koruyucu rolü olduğu ileri sürülmüştür^{116,117}. Akut bronşiyal astım ile hastaneye başvuran çocuklarda, akciğer fonksiyon parametreleri ile birlikte serum H₂S düzeyinin de sağlıklı çocuklara oranla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Serumdaki H₂S düzeyindeki anlamlı bir azalma olması nedeniyle endojen H₂S'in akciğerde antiinflamatuvar bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca endojen H₂S düzeyi ile hastalığın şiddetinin izlenebileceği ve H₂S'in solunum yolu hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinde önemli bir yere sahip olabileceği düşünülmektedir¹¹⁸. Sigara dumanı ile KOAH modeli oluşturulmuş sıçanlarda yapılan bir çalışmada, sigara dumanının solunum yollarında neden olduğu aşırı duyarlılık, akciğer patolojisindeki değişiklikler ve sitokin ekspresyonunun H₂S inhibisyonuyla şiddetlendiği, H₂S uygulamasının ise bu patolojiyi düzelttiği bildirilmiştir. Sonuç olarak bu modelle oluşturulmuş KOAH patogenezinde endojen H₂S'in antiinflamasyon ve bronkodilasyon etkileri ile olası bir koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir¹¹⁹. Bu çalışmalar doğrultusunda astım ve KOAH gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi ve önlenmesinde CSE/H₂S yolağının yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir.

Hidrojen Sülfürün Klinikte Kullanımı

H₂S'in memeli hücrelerinde endojen olarak sentezlenen, birçok fizyolojik olayın ve çeşitli hastalıkların fizyopatolojisinde rolü olan bir nöromedyatör olduğu anlaşılmıştır. H₂S'in kanıtlanmış fizyolojik etkilerinin ortaya çıkmasıyla terapötik olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Terapötik ilaç olarak geliştirilmesinin farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştirilebileceği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında H₂S donörleri, endojen H₂S oluşumunu baskılama yönünde enzim inhibitörleri ve H₂S oluşumunu artıran enzim aktivatörleri yer almaktadır²⁶. Aşağıda belirtilen H₂S içeren moleküller aday terapötik ajanlar olarak öne çıkmıştır.

ATB-346

ATB-346 [2-(6-metoksi-naftalin-2-il)-propiyonik asit 4-tiyokarbamoil-fenil ester], H₂S salıveren bir naproksen türevidir. Bu ilacın, artrit modeli oluşturulmuş sıçanlarda naproksen ve selekoksib kadar etkili

olduğu; hayvan modellerinin hiçbirinde mide veya barsak hasarına neden olmadığı ve naproksenin gastrointestinal sistem üzerindeki toksik etkilerini azalttığı bildirilmiştir¹²⁰⁻¹²². Wallace ve ark. tarafından 244 sağlıklı gönüllüde yapılan Faz 2 klinik çalışmasında, ATB-346 ile naproksen karşılaştırılmış ve naproksen alanların %42'sinde en az bir ülser geliştiği gözlenirken ATB-346 grubunun ise sadece %3'ünde en az bir ülser saptanmıştır. Bu iki ilacın siklooksijenaz (COX) aktivitesini inhibe ettikleri görülmüştür¹²³. ATB-346 ile dispepsi, karın ağrısı, gastroözofageal reflü ve bulantı gibi yan tesir insidansının naproksene göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu Faz 2B çalışması ile H₂S salıveren analjezik/antiinflamatuvar bir ilaç olan ATB-346'nın naproksen ile eşdeğer dozu karşılaştırıldığında, ATB-346'nın gastrointestinal toksisitede anlamlı bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir¹²³. Fare melanom modeli oluşturulan bir çalışmada, ATB-346'nın (43 µmol/kg) günlük oral dozunda, in vivo melanom gelişimini önemli ölçüde azalttığı ve ATB-346'nın COX inhibisyonu ve H₂S salıverilmesi ile melanoma için mevcut tedavilere bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür¹²⁴. Ayrıca, kalıtsal barsak kanser modeli oluşturulmuş farelerde, ATB-346'nın terapötik etkinliği araştırılmış ve bu ajanın barsak kanseri ile ilişkili sinyal moleküllerinin (cMyc, β-katenin) ekspresyonunu önemli ölçüde azaltarak ATB-346'nın prekanseröz lezyonların gelişimini güçlü ve hızlı bir şekilde önlediği veya bu oluşumu tersine çevirdiği gözlemlenmiştir. ATB-346'nın gastrointestinal kanal ve diğer yerlerdeki tümörigenezisin kemoprevansiyonu için umut verici bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür¹²⁵.

NBS-1120

NO ve H₂S'in mukozal savunma mekanizmalarını güçlendirmeleri ve güvenli profilleri nedeniyle NO ve H₂S salıveren yeni NSAİİ'lerin geliştirilmesine yol açmıştır¹²⁶. NO ve H₂S salıveren bir dizi yeni aspirin hibridi sentezlenmiş¹²⁶⁻¹²⁸ ve NOSH (1-4) bileşikleri olarak adlandırılmıştır¹²⁷. Kodela ve ark.'ları tarafından, NOSH (1-4) bileşiklerinin insan kanser hücrelerinin büyümesi üzerindeki etkileri 6 farklı doku orijinli 11 çeşit hücre hattında karşılaştırılmıştır. NOSH bileşiklerinin tümünün insan kanser hücre hatlarının büyümesini yüksek derece inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu bileşikler arasında NOSH-1 (NBS-1120)'in HT-29 kolon kanser hücrelerini inhibe etme açısından en yüksek potense sahip olduğu ve en yüksek potensli ilk NSAİİ olduğu ileri sürülmüştür¹²⁷. NBS-1120'nin ayrıca, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozu indüklediği, G₀/G₁ hücre döngüsünü bloke ettiği gözlemlenmiştir. Bu ajan siklooksijenaz-1 enzimini siklooksijenaz-2'ye oranla daha fazla inhibe etmektedir. İnsan kolon kanseri ksenogrefti taşıyan farelerde NBS-1120 tedavisi, kitle büyüklüğünde %85'lik bir azalmaya neden olmuş ve bu ajanın güçlü antikanser potansiyeline sahip olduğu düşünülmüştür¹²⁶. Bu molekülün farklı inflamatuvar ağrı modellerinde antinöroseptif aktivitesinin aspirin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, NBS-1120'nin ağrıyı azaltıcı etkisinin aspirinden daha güçlü olduğu ve bu güçlü etkiye sahip yeni bir analjezik sınıfının prototipi olduğu ileri sürülmüştür¹²⁸.

GIC-1001

Trimebutin periferdeki mü ve kappa reseptörler üzerinden etkinlik gösteren bir antispazmolitik ilaçtır. H₂S'in de nosisepsiyonu azaltıcı bir gaz nörotransmitter olduğu bilinmektedir. Bu nedenle H₂S salıverebilen trimebutin tuzu olan GIC-1001 (Trimebutin 3-tiyokarbamoilbenzensülfonat) geliştirilmiştir¹²⁹. Trimebutinin sedasyonsuz kolonoskopi öncesinde analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi ile ilgili Faz 2 klinik çalışmaları devam etmektedir. Bu nedenle GIC-1001, özellikle sedasyonsuz kolonoskopi yapılan hastalarda visseral ağrı tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır¹³⁰. Kolorektal distansiyon modeli oluşturulmuş farelerde GIC-1001'in nosiseptif etkisinin, eşdeğer dozdaki trimebutinin etkisine kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğu ortaya çıkmış ve GIC-1001'in lümenal distansiyonun neden olduğu visseral ağrı ve rahatsızlıkların tedavisi için daha iyi bir seçenek olacağı ileri sürülmüştür¹²⁹. GIC-1001'in sağlıklı gönüllülerde farmakokinetiğinin ve güvenliliğinin araştırıldığı faz 1 çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucuna göre plaseboya benzer bir şekilde güvenlilik profili olduğu ve iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir. Bu ilacın kararlı durum konsantrasyonuna üç gün sonra ulaştığı ve besinlerle birlikte alınımının farmakokinetik profilini etkilediği ortaya çıkmıştır. Ayrıca sedasyonsuz kolonoskopiye girecek hastalarda bu ilacın analjezik etkinliğiyle ilgili ilave klinik çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmiştir¹³⁰.

SG-1002

Kalp yetmezliğinde H₂S düzeyinin düştüğü ve H₂S donörlerinin kalp yetmezliğinde gelişen patolojik prosesleri azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Uzun etki süreli ve kontrollü H₂S salıveren yeni

donörlerin geliştirilmesinin kalp yetmezliği tedavisinde potansiyel önemi olacağı düşünülmüştür. SG-1002, H₂S'in alfa sülfür formülasyonu olan bir ön ilaçtır. Yapılan in vivo bir çalışmada, SG-1002'nin kalp yetmezliği üzerindeki etkisi aortik daralma oluşturulmuş kontrol grubu, CSE knockout ve kardiyak CSE transgenik farelerde incelenmiş ve bu prosesi azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada SG-1002 uygulamasının kompanse kalp yetmezliğinden dekompanse kalp yetmezliğine geçişi önlediği tespit edilmiştir¹³¹. Benzer olarak Shimizu ve ark. tarafından SG-1002'nin kalp yetmezliğini azaltıcı etkinliği CSE knockout ve kontrol grubu farelerde gösterilmiştir¹³². Bir diğer çalışmada, yüksek yağlı diyet ile indüklenen diyabetik kardiyomyopati oluşturulan mürinlerde, H₂S'in dolaşımdaki ve kardiyak dokulardaki düzeyinin azaldığı ve SG-1002 uygulamasının sülfür derecelerini eskiye döndürdüğü, yüksek yağlı diyetin neden olduğu kardiyak disfonksiyonu hafiflettiği gösterilmiştir¹³³. Bu çalışma sonucunda yüksek yağlı diyetin neden olduğu kardiyomyopatinin H₂S ile ilişkili olduğu ve diyabet kaynaklı kardiyovasküler komplikasyonların tedavisinde H₂S'in klinik öneminin olabileceği ileri sürülmüştür. SG-1002'nin periferik vasküler hastalık modelinde koroner damarlar üzerinde protektif etki oluşturduğu ve iskemik uzuvlardaki vasküler yapıyı koruduğu ortaya çıkarılmıştır¹³⁴. Ayrıca sağlıklı gönüllülerde ve kalp yetmezlikli hastalarda SG-1002'nin artan dozlarda uygulanmasıyla güvenliliği ve hastaların tolerabilitesi faz çalışmasıyla değerlendirilmiştir. SG-1002'nin sağlıklı gönüllüler ve kalp yetmezlikli hastalarda uygulanan bütün dozlarda güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmıştır. Sonuç olarak SG-1002 preparatının kalp yetmezlikli hastalarda patolojik süreci azalttığı ve daha geniş klinik çalışmalar yapılarak etkisinin araştırılması gerektiği belirtilmiştir¹³⁵.

AP-39

Mitokondriyel disfonksiyon içeren birçok hastalık durumunda endojen H₂S yolağının bozulmasının bulunması ile birlikte H₂S oluşumuna yönelik farmakolojik ajanların geliştirilmesi ilgi görmüştür. AP-39 [10-okso-10- (4- (3-tiyokso-3H-1,2-ditiol-5il) fenoksi) desil] trifenilfosfonyum bromür] mitokondri hedefli olarak sentezlenmiş yeni bir H₂S donörüdür. Trionnaire ve ark. tarafından yapılan çalışmada, AP39'un oksidatif stresle oluşturulan endotel hücre ölümü üzerindeki etkisi araştırılmış ve mitokondri hedefli H₂S donörlerinin, normal ve hastalık durumunda H₂S'nin mitokondriyal fizyolojisini çalışmak için uygun farmakolojik ajanlar olabileceği ileriye sürülmüştür¹³⁶. Yapılan bir çalışmada, AP39'un orta düzeydeki konsantrasyonlarında normal ve oksidatif stres koşulları altında mitokondriyal DNA bütünlüğü, hücre canlılığı ve enerji üzerindeki etkinliği in vitro murin mikrovasküler endotel hücre kültüründe değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AP-39'un oksidatif stres koşullarında oksidatif mitokondriyal DNA hasarında üzerinde antioksidan ve sitoprotektif etkileri saptanmıştır¹³⁷.

MZe786

MZe786, H₂S salıveren bir aspirin preparatı olarak geliştirilmiştir¹³⁸. Preeklampsi modeli oluşturulmuş farelerde yapılan bir çalışmada, MZe786'nın H₂S salıvererek preeklampsiyi önlediği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda MZe786 ile randomize kontrollü klinik araştırmalara hızla başlanması önerilmiştir¹³⁹. Preeklampsili kadınlarda hipertansiyon ve kalp hastalıklarının gelişme oranının diğer kadınlara oranla üç ila dört kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Hem oksijenaz-1, preeklampsili kadınlarda antioksidan sistemi aktive ederek koruyucu rol oynamaktadır. Sanchez-Aranguren ve ark. tarafından, Heme oxygenase-1 knockout farelerde oluşan kardiyomyositlerde mitokondriyal aktivite bozukluğu üzerine MZe786'nın etkisi araştırılmıştır. MZe786'nın kardiyomyositlerdeki mitokondriyal biyogenezi ve antioksidan sistemleri stimüle ederek mitokondriyal aktivitenin iyileşmesine neden olduğu bildirilmiştir¹⁴⁰. Benzer olarak, MZe786'nın Heme oxygenase-1 eksik olan gebe farelerde hipertansiyon ve böbrek hasarını azaltarak preeklampsiyi iyileştirdiği gösterilmiştir¹³⁸. MZe786'nın aynı zamanda, fetal sonuçları iyileştirme ve preeklampsiyi önlemede aspirinin tek başına kullanımına göre daha iyi bir terapötik ajan olduğu ileri sürülmüştür¹³⁸.

S-zofenopril

S-zofenopril, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü bir ön ilaçtır. Aktif metaboliti zofenoprilata hidroliz olup, sülfidril ve H₂S salıvererek kardiyak ACE'lerin selektif olarak inhibisyonuna neden olmaktadır. 2014 yılında Buccini ve ark. tarafından hipertansif sıçanlarda, S- zofenoprilin etkinliği diğer bir ACE inhibitörü Enalapril ile in vivo ve in vitro olarak karşılaştırılmıştır. Bu preparatın ACE inhibisyonuna ek olarak, H₂S yolağını da potansiyalize etmesi ve bozulan kardiyak parametreleri iyileştirmesi enalapril gibi diğer ACE

inhibitörlerine kıyasla daha üstün olduğunu göstermiştir¹⁴¹. S-zofenopril'in hipertansiyon tedavisinde kullanımı için faz 4 klinik tamamlanmış olup, diğer kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için araştırmalar devam etmektedir¹⁴².

Sonuç

H₂S memeli hücrelerinde endojen olarak sentezlenebilen önemli bir gaz nörotransmitterdir ve antiinflamatuar, antioksidan, analjezik, antiapoptotik, kan basıncı regülasyonu, nöroprotektif ve antispazmotik gibi birçok etkileri bulunmaktadır. H₂S'in vücutta önemli bir fizyolojik regülatör olduğu ve birçok fizyopatolojik süreçte rol oynadığı göz önünde bulundurulduğunda, bu yolakla ilgili H₂S içeren antiinflamatuar, analjezik, antikanser ve antioksidan terapötik potansiyele sahip yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamaktadır. NaHS ve Na₂S gibi klasik H₂S donörlerinin kısa yarılanma ömürlerine sahip olmaları ve kontrolsüz bir şekilde H₂S salıvermeleri nedeniyle klinik olarak geliştirilmeleri kısıtlanmıştır. Bu nedenle uzun etki süreli ve kontrollü H₂S salıveren yeni donörlerin geliştirilmesinin hastalıkların tedavisinde potansiyel önemi olacağı düşünülmüştür. Aday ilaç olarak geliştirilen ATB-346, NBS-1120, GIC-1001, SG-1002, AP39 ve MZe786'nın klinik araştırmaları devam etmekte olup, hipertansiyon tedavisi için S-zofenopril ilacının faz 4 çalışması tamamlanmıştır. Sonuç olarak L-sistein/H₂S yolğunun aydınlatılmasının fizyolojik, patolojik ve terapötik açıdan önemli olduğu bilinmekte ve bu doğrultuda yeni preparatların geliştirilmesinin tedavi yaklaşımlarında umut verici olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*. 1996;16:1066-71.
2. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J*. 2002;16:1792-8.
3. Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochem Pharmacol*. 2018;149:101-9.
4. Tang C, Li X, Du J. Hydrogen sulfide as a new endogenous gaseous transmitter in the cardiovascular system. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4:17-22.
5. Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, Ogasawara Y., Togawa T., Ishii K et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11:703-14.
6. Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science*. 2008;322:587-90.
7. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237:527-31.
8. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F et al. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:4513-8.
9. Li L, Bhatia M, Moore PK. Hydrogen sulphide-a novel mediator of inflammation?. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:125-9.
10. Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312:C537-C549.
11. Gui DD, Luo W, Yan BJ, Ren Z, Tang ZH, Liu SH, Zhang, JF ve Jiang ZS. Effects of gut microbiota on atherosclerosis through hydrogen sulfide. *European Journal of Pharmacology*. 2021;5:173916.
12. Lv B, Chen S, Tang C, Jin H, Du J, ve Huang Y. Hydrogen sulfide and vascular regulation-An update. *Journal of Advanced Research*. 2020;16:85-97.
13. Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *The FASEB J*. 2004;18:1165-67.
14. Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology*. 2005;129:1210-24.
15. Srilatha B, Hu L, Adaikan GP, Moore PK. Initial characterization of hydrogen sulfide effects in female sexual function. *J Sex Med*. 2009;6:1875-84.
16. Zhao P, Huang X, Wang ZY, Qiu ZX, Han YF, Lu HL et al. Dual effect of exogenous hydrogen sulfide on the spontaneous contraction of gastric smooth muscle in guinea-pig. *Eur J Pharmacol*. 2009;616:223-8.
17. You XJ, Xu C, Lu JQ, Zhu XY, Gao L, Cui XR et al. Expression of cystathionine β-synthase and cystathionine γ-lyase in human pregnant myometrium and their roles in the control of uterine contractility. *PLoS One*. 2011;6(8):e23788.
18. Chen Y, Wang R. The message in the air: hydrogen sulfide metabolism in chronic respiratory diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;184:130-8.
19. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW ve Bian JS. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1568.
20. Wallace JL, Dickey M, McKnight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. *The FASEB Journal*. 2007;21:4070-76.

21. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Tokarzewska D. Hydrogen sulfide and its modulation in arterial hypertension and atherosclerosis. *Cardiovascular Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;8:173-186. doi: 10.2174/187152510792481207.
22. Hirata I, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Suzuki T, Omatsu T et al. Endogenous hydrogen sulfide is an anti-inflammatory molecule in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56:1379-86.
23. Bazhanov N, Ansar M, Ivanciuc T, Garofalo RP, Casola A. Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57:403-410.
24. Tabassum R, Jeong NY. Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. *International Journal of Medical Sciences*. 2019;16:1386.
25. Özatik FY, Özatik O, Tekşen Y, Yiğitaslan S, Ari NS. Protective and therapeutic effect of Hydrogen sulfide on hemorrhagic cystitis and testis dysfunction induced with Cyclophosphamide. *Turk J Med Sci*, 2021.
26. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:917-35.
27. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14:329-45.
28. Araujo-Alvarez JM, Trujillo-Ferrara JG. De Morbis Artificum Diatriba 1700-2000 ["De Morbis Artificum Diatriba." 1700-2000. *J. Salud Publica Mex*. 2002;44:362-70.
29. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J*. 2001;20:6008-16.
30. Pae HO, Lee YC, Jo EK, Chung HT. Subtle interplay of endogenous bioactive gases (NO, CO and H(2)S) in inflammation. *Arch Pharm Res*. 2009;32:1155-62.
31. Mathai JC, Missner A, Kügler P, Saparov SM, Zeidel ML, Lee JK et al. No facilitator required for membrane transport of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:16633-8.
32. Munaron L, Avanzato D, Moccia F, Mancardi D. Hydrogen sulfide as a regulator of calcium channels. *Cell Calcium*. 2013;53:77-84.
33. Liu YH, Lu M, Hu LF, Wong PT, Webb GD, Bian JS. Hydrogen sulfide in the mammalian cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17:141-85.
34. Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide (H2S) - the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*. 2007;59:4-24.
35. Li L, Rose P, Moore PK. Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:169-87.
36. Singh S, Banerjee R. PLP-dependent H(2)S biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1814:1518-27.
37. Kabil O, Banerjee R. Enzymology of H2S biogenesis, decay and signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:770-82.
38. Kery V, Bukovska G, Kraus JP. Transsulfuration depends on heme in addition to pyridoxal 5'-phosphate. Cystathionine beta-synthase is a heme protein. *J Biol Chem*. 1994;269:25283-8.
39. Meier M, Janosik M, Kery V, Kraus JP, Burkhard P. Structure of human cystathionine beta-synthase: a unique pyridoxal 5'-phosphate-dependent heme protein. *EMBO J*. 2001;20:3910-6.
40. Bao L, Vlcek C, Paces V, Kraus JP. Identification and tissue distribution of human cystathionine beta-synthase mRNA isoforms. *Arch Biochem Biophys*. 1998;350:95-103.
41. Patel P, Vatish M, Heptinstall J, Wang R, Carson RJ. The endogenous production of hydrogen sulphide in intrauterine tissues. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:1-9.
42. Sun Q, Collins R, Huang S, Holmberg-Schiavone L, Anand GS, Tan CH et al. Structural basis for the inhibition mechanism of human cystathionine gamma-lyase, an enzyme responsible for the production of H(2)S. *J Biol Chem*. 2009;284:3076-85.
43. Diwakar L, Ravindranath V. Inhibition of cystathionine-gamma-lyase leads to loss of glutathione and aggravation of mitochondrial dysfunction mediated by excitatory amino acid in the CNS. *Neurochem Int*. 2007;50:418-26.
44. Wang R. Hydrogen sulfide: a new EDRF. *Kidney Int*. 2009;76:700-4.
45. Martin GR, McKnight GW, Dickey MS, Coffin CS, Ferraz JGP, Wallace JL. Hydrogen sulphide synthesis in the rat and mouse gastrointestinal tract. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:103-9.
46. Fu M, Zhang W, Wu L, Yang G, Li H, Wang R. Hydrogen sulfide (H2S) metabolism in mitochondria and its regulatory role in energy production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109:2943-8.
47. Fräsdorf B, Radon C, Leimkühler S. Characterization and interaction studies of two isoforms of the dual localized 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase TUM1 from humans. *J Biol Chem*. 2014;289:34543-56.
48. Nagahara N. Multiple role of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase: antioxidative function, H2 S and polysulfide production and possible SOx production. *Br J Pharmacol*. 2018;175:577-89.
49. Nagahara N, Ito T, Kitamura H, Nishino T. Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfurtransferase in the rat: confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis. *Histochem Cell Bio*. 1998;110:243-50.
50. Corsello T, Komaravelli N, Casola A. Role of Hydrogen Sulfide in NRF2- and Sirtuin-Dependent Maintenance of Cellular Redox Balance. *Antioxidants*. 2018;7:129
51. Nagahara N, Katayama A. Post-translational regulation of mercaptopyruvate sulfurtransferase via a low redox potential cysteine-sulfenate in the maintenance of redox homeostasis. *J Biol Chem*. 2005;280:34569-76.
52. Cao X, Ding L, Xie ZZ, Yang Y, Whiteman M, Moore PK et al. A Review of Hydrogen Sulfide Synthesis, Metabolism, and Measurement: Is Modulation of Hydrogen Sulfide a Novel Therapeutic for Cancer? *Antioxid Redox Signal*. 2019;31:1-38.
53. Tomasova L, Konopelski P, Ufnal M. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules*. 2016;21:1558.
54. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104:17977-82.

55. Donnarumma E, Trivedi RK, Lefler DJ. Protective Actions of H₂S in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Compr Physiol*. 2017;7:583-602.
56. Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Andjelkovich DA. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1984;13:25-97.
57. Smith RP, Abbanat RA. Protective effect of oxidized glutathione in acute sulfide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1966;9:209-17.
58. Martelli A, Testai L, Marino A, Breschi MC, Da Settimo F, Calderone V. Hydrogen sulphide: biopharmacological roles in the cardiovascular system and pharmaceutical perspectives. *Curr Med Chem*. 2012;19:3325-36.
59. Meng G, Ma Y, Xie L, Ferro A, Ji Y. Emerging role of hydrogen sulfide in hypertension and related cardiovascular diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172:5501-11.
60. Hart JL. Vasorelaxation elicited by endogenous and exogenous hydrogen sulfide in mouse mesenteric arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020;393:551-64.
61. Meng QH, Yang G, Yang W, Jiang B, Wu L, Wang R. Protective effect of hydrogen sulfide on balloon injury-induced neointima hyperplasia in rat carotid arteries. *The American Journal of Pathology*. 2007;170:1406-14.
62. Yang N, Liu Y, Li T, Tuo Q. Role of hydrogen sulfide in chronic diseases. *DNA and Cell Biology*. 2020;39:187-96.
63. Al-Magableh MR, Hart JL. Mechanism of vasorelaxation and role of endogenous hydrogen sulfide production in mouse aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2011;383:403-13.
64. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiological Reviews*. 2012;92:791-896.
65. Wang R, Szabo C, Ichinose F, Ahmed A, Whiteman M, Papapetropoulos A. The role of H₂S bioavailability in endothelial dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36:568-78.
66. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Coletta C, Mitidieri E, Rossi A et al. Hydrogen sulfide-induced dual vascular effect involves arachidonic acid cascade in rat mesenteric arterial bed. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;337:59-64.
67. Tang G, Yang G, Jiang B, Ju Y, Wu L, Wang R. H₂S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;19:1634-46.
68. Kubo S, Kajiwara M, Kawabata A. Dual modulation of the tension of isolated gastric artery and gastric mucosal circulation by hydrogen sulfide in rats. *Inflammopharmacology*. 2007;15:288-92.
69. Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels*. 2004;19:75-80.
70. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules*. 2014;19:21183-1199.
71. Sun NL, Yang Xi, Yang SN, Ma Z, Tang CS. Plasma hydrogen sulfide and homocysteine levels in hypertensive patients with different blood pressure levels and complications. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35:1145-48.
72. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Donnarumma E, Tramontano T, Brancalione V, Cirino G et al. Hydrogen sulfide is involved in dexamethasone-induced hypertension in rat. *Nitric Oxide*. 2015;46:80-6.
73. Li L, Whitemann M, Guan YY, Neo KL, Cheng Y, Lee SW et al. Characterization of a novel, water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137). *Circulation*. 2008;117:2351-60.
74. Sun L, Sun S, Li Y, Pan W, Xie Y, Wang S et al. Potential biomarkers predicting risk of pulmonary hypertension in congenital heart disease: the role of homocysteine and hydrogen sulfide. *Chinese Medical Journal*. 2014;127:893-99.
75. Mani S, Li H, Unterreiner A, Wu L, Yang G, Austin RC et al. Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis. *Circulation*. 2013;127:2523-34.
76. Lee SW, Hu YS, Hu LF, Lu Q, Dawe GS, Moore PK et al. Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. *Glia*. 2006;54:116-24.
77. Hu LF, Wong PT, Moore PK, Bian JS. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *Journal of Neurochemistry*. 2007;100:1121-28.
78. Tang XQ, Yang CT, Chen J, Yin WL, Tian SW, Hu B et al. Effect of hydrogen sulphide on beta-amyloid-induced damage in PC12 cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:180-6.
79. Lu M, Choo CH, Hu LF, Tan BH, Hu G, Bian JS. Hydrogen sulfide regulates intracellular pH in rat primary cultured glia cells. *Neuroscience Research*. 2010;66:92-8.
80. Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H. Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *The FASEB Journal*. 2004;18:557-59.
81. Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;554:169-86.
82. Xue X, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease animal models: methods and protocols. *Methods in Enzymology*. 2015;554:169-86.
83. Liu L, Wang J, Wang H. Hydrogen sulfide alleviates oxidative stress injury and reduces apoptosis induced by MPP⁺ in Parkinson's disease cell model. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2020;472:231-40.
84. Xuan A, Long D, Li J, Ji W, Zhang M, Hong L et al. Hydrogen sulfide attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation in beta-amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:1-11.
85. Liu SY, Li D, Zeng HY, Kan LY, Zou W, Zhang P et al. Hydrogen sulfide inhibits chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior by upregulation of Sirt-1: involvement in suppression of hippocampal endoplasmic reticulum stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20:867-76.

86. Tan H, Zou W, Jiang J, Tian Y, Xiao Z, Bi L et al. Disturbance of hippocampal H₂S generation contributes to CUMS-induced depression-like behavior: involvement in endoplasmic reticulum stress of hippocampus. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2015;47:285-91.
87. Zhang LM, Jiang CX, Liu DW. Hydrogen sulfide attenuates neuronal injury induced by vascular dementia via inhibiting apoptosis in rats. *Neurochemical Research*. 2009;34:1984-92.
88. Distrutti E, Sediari L, Mencarelli A, Renga B, Orlandi S, Antonelli E et al. Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316:325-35.
89. Linden DR, Sha L, Mazzone A, Stoltz GJ, Bernard CE, Furne JK et al. Production of the gaseous signal molecule hydrogen sulfide in mouse tissues. *Journal of Neurochemistry*. 2008;106:1577-85.
90. Liu H, Bai XB, Shi S, Cao YX. Hydrogen sulfide protects from intestinal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;61:207-12.
91. Li B, Lee C, Martin Z, Li X, Koike Y, Hock A et al. Intestinal epithelial injury induced by maternal separation is protected by hydrogen sulfide. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52:40-4.
92. Hirata I, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Suzuki T, Omatsu T et al. Endogenous hydrogen sulfide is an anti-inflammatory molecule in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1379-86.
93. Fernandes VS, Ribeiro AS, Martínez MP, Orensanz LM, Barahona MV, Martínez-Sáenz A et al. Endogenous hydrogen sulfide has a powerful role in inhibitory neurotransmission to the pig bladder neck. *J Urol*. 2013;189:1567-73.
94. Gai JW, Wahafu W, Guo H, Liu M, Wang XC, Xiao YX et al. Further evidence of endogenous hydrogen sulphide as a mediator of relaxation in human and rat bladder. *Asian J Androl*. 2013;15:692-6.
95. Zou S, Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Nakamura K, Ono H et al. Possible role of hydrogen sulfide as an endogenous relaxation factor in the rat bladder and prostate. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37:2519-26.
96. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Fusco F, Russo A, Pagliara V, Tramontano T et al. Urothelium muscarinic activation phosphorylates CBS(Ser227) via cGMP/PKG pathway causing human bladder relaxation through H₂S production. *Sci Rep*. 2016;6:31491.
97. Fusco F, di Villa Bianca Rd, Mitidieri E, Cirino G, Sorrentino R, Mirone V. Sildenafil effect on the human bladder involves the L-cysteine/hydrogen sulfide pathway: a novel mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol*. 2012;62:1174-80.
98. Liu H, Chang J, Zhao Z, Li Y, Hou J. Effects of exogenous hydrogen sulfide on the proliferation and invasion of human Bladder cancer cells. *J Cancer Res Ther*. 2017;13:829-32.
99. Guo H, Gai JW, Wang Y, Jin HF, Du JB, Jin J. Characterization of hydrogen sulfide and its synthases, cystathionine β-synthase and cystathionine γ-lyase, in human prostatic tissue and cells. *Urology*. 2012;79:483.e1.
100. Wang YH, Huang JT, Chen WL, Wang RH, Kao MC, Pan YR et al. Dysregulation of cystathionine γ-lyase promotes prostate cancer progression and metastasis. *EMBO Rep*. 2019;20(10):e45986.
101. Cao X, Bian JS. The Role of Hydrogen Sulfide in Renal System. *Front Pharmacol*. 2016;7:385.
102. Azizi F, Seifi B, Kadkhodae M, Ahghari P. Administration of hydrogen sulfide protects ischemia reperfusion-induced acute kidney injury by reducing the oxidative stress. *Ir J Med Sci*. 2016;185:649-54.
103. Gratzke C, Streng T, Waldkirch E, Sigl K, Stief C, Andersson KE et al. Transient receptor potential A1 (TRPA1) activity in the human urethra--evidence for a functional role for TRPA1 in the outflow region. *Eur Urol*. 2009;55:696-704.
104. Srilatha B, Adaikan PG, Moore PK. Possible role for the novel gasotransmitter hydrogen sulphide in erectile dysfunction--a pilot study. *Eur J Pharmacol*. 2006;535:280-2.
105. Srilatha B, Adaikan PG, Li L, Moore PK. Hydrogen sulphide: a novel endogenous gasotransmitter facilitates erectile function. *J Sex Med*. 2007;4:1304-11.
106. Yetik-Anacak G, Dereli MV, Sevin G, Ozzayim O, Erac Y, Ahmed A. Resveratrol Stimulates Hydrogen Sulfide (H₂S) Formation to Relax Murine Corpus Cavernosum. *J Sex Med*. 2015;12:2004-12.
107. Aydinoglu F, Ogulener N. Characterization of relaxant mechanism of H₂S in mouse corpus cavernosum. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43:503-11.
108. Aydinoglu F, Dalkir FT, Demirbag HO, Ogulener N. The interaction of l-cysteine/H₂S pathway and muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) in mouse corpus cavernosum. *Nitric Oxide*. 2017;70:51-8.
109. Jupiter RC, Yoo D, Pankey EA, Reddy VV, Edward JA, Polhemus DJ et al. Analysis of erectile responses to H₂S donors in the anesthetized rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H835-43.
110. Wang P, Zhang G, Wondimu T, Ross B, Wang R. Hydrogen sulfide and asthma. *Exp Physiol*. 2011;96:847-52.
111. Rashid S, Heer JK, Garle MJ, Alexander SP, Roberts RE. Hydrogen sulphide-induced relaxation of porcine peripheral bronchioles. *Br J Pharmacol*. 2013;168:1902-10.
112. Kubo S, Doe I, Kurokawa Y, Kawabata A. Hydrogen sulfide causes relaxation in mouse bronchial smooth muscle. *J Pharmacol Sci*. 2007;104:392-6.
113. Chen YH, Yao WZ, Gao JZ, Geng B, Wang PP, Tang CS. Serum hydrogen sulfide as a novel marker predicting bacterial involvement in patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *Respirology*. 2009;14:746-52.
114. Chung KF. Hydrogen sulfide as a potential biomarker of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8:5-13.
115. Suzuki Y, Saito J, Munakata M, Shibata Y. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*. 2021;70:181-9.
116. Chen YH, Wu R, Geng B, Qi YF, Wang PP, Yao WZ et al. Endogenous hydrogen sulfide reduces airway inflammation and remodeling in a rat model of asthma. *Cytokine*. 2009;45:117-23.
117. Zhang G, Wang P, Yang G, Cao Q, Wang R. The inhibitory role of hydrogen sulfide in airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *Am J Pathol*. 2013;182:1188-95.

118. Tian M, Wang Y, Lu YQ, Yan M, Jiang YH, Zhao DY. Correlation between serum H₂S and pulmonary function in children with bronchial asthma. *Mol Med Rep.* 2012;6:335-8.
119. Chen YH, Wang PP, Wang XM, He YJ, Yao WZ, Qi YF et al. Involvement of endogenous hydrogen sulfide in cigarette smoke-induced changes in airway responsiveness and inflammation of rat lung. *Cytokine.* 2011;53:334-41.
120. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol.* 2010;159:1236-46.
121. Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS One.* 2012;7:e35196.
122. Magierowski M, Magierowska K, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Kwiecien S, Wallace JL et al. The effect of hydrogen sulfide-releasing naproxen (ATB-346) versus naproxen on formation of stress-induced gastric lesions, the regulation of systemic inflammation, hypoxia and alterations in gastric microcirculation. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68:749-56.
123. Wallace JL, Nagy P, Feener TD, Allain T, Ditrói T, Vaughan DJ et al. A proof-of-concept, Phase 2 clinical trial of the gastrointestinal safety of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug. *Br J Pharmacol.* 2020;177:769-77.
124. De Cicco P, Panza E, Ercolano G, Armogida C, Sessa G, Pirozzi G et al. ATB-346, a novel hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug, induces apoptosis of human melanoma cells and inhibits melanoma development in vivo. *Pharmacol Res.* 2016;114:67-73.
125. Paul-Clark M, Elsheikh W, Kirkby N, Chan M, Devchand P, Agbor TA et al. Profound Chemopreventative Effects of a Hydrogen Sulfide-Releasing NSAID in the APCMin/+ Mouse Model of Intestinal Tumorigenesis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147289.
126. Chattopadhyay M, Kodela R, Olson KR, Kashfi K. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid is a potent inhibitor of colon cancer cell growth in vitro and in a xenograft mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;419:523-8.
127. Kodela R, Chattopadhyay M, Kashfi K. NOSH-Aspirin: A Novel Nitric Oxide-Hydrogen Sulfide-Releasing Hybrid: A New Class of Anti-inflammatory Pharmaceuticals. *ACS Med Chem Lett.* 2012;3:257-62.
128. Fonseca MD, Cunha FQ, Kashfi K, Cunha TM. NOSH-aspirin (NBS-1120), a dual nitric oxide and hydrogen sulfide-releasing hybrid, reduces inflammatory pain. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(3):e00133.
129. Cenac N, Castro M, Desormeaux C, Colin P, Sie M, Ranger M et al. A novel orally administered trimebutine compound (GIC-1001) is anti-nociceptive and features peripheral opioid agonistic activity and Hydrogen Sulphide-releasing capacity in mice. *Eur J Pain.* 2016;20:723-30.
130. Paquette JM, Rufiange M, Iovu Niculita M, Massicotte J, Lefebvre M, Colin P et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of trimebutine 3-thiocarbamoylbenzenesulfonate (GIC-1001) in a randomized phase I integrated design study: single and multiple ascending doses and effect of food in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2014;36:1650-64.
131. Kondo K, Bhushan S, King AL, Prabhu SD, Hamid T, Koenig S et al. H₂S protects against pressure overload-induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2013;127:1116-27.
132. Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, Nicholson CK, Koczor CA, Wang R et al. Hydrogen sulfide regulates cardiac mitochondrial biogenesis via the activation of AMPK. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;116:29-40.
133. Barr LA, Shimizu Y, Lambert JP, Nicholson CK, Calvert JW. Hydrogen sulfide attenuates high fat diet-induced cardiac dysfunction via the suppression of endoplasmic reticulum stress. *Nitric Oxide.* 2015;46:145-56.
134. Rushing AM, Donnarumma E, Polhemus DJ, Au KR, Victoria SE, Schumacher JD et al. Effects of a novel hydrogen sulfide prodrug in a porcine model of acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69:1924-35.
135. Polhemus DJ, Li Z, Pattillo CB, Gojon G Sr, Gojon G Jr, Giordano T et al. A novel hydrogen sulfide prodrug, SG1002, promotes hydrogen sulfide and nitric oxide bioavailability in heart failure patients. *Cardiovasc Ther.* 2015;33:216-26.
136. Le Trionnaire S, Perry A, Szczesny B, Szabo C, Winyard PG, Whatmore JL et al. The synthesis and functional evaluation of a mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, (10-oxo-10-(4-(3-thioxo-3 H-1, 2-dithiol-5-yl) phenoxy) decyl) triphenylphosphonium bromide (AP39). *Medchemcomm.* 2014;5:728-36.
137. Szczesny B, Módis K, Yanagi K, Coletta C, Le Trionnaire S, Perry A, Wood ME et al. AP39, a novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, stimulates cellular bioenergetics, exerts cytoprotective effects and protects against the loss of mitochondrial DNA integrity in oxidatively stressed endothelial cells in vitro. *Nitric Oxide.* 2014;41:120-30.
138. Rezai H, Ahmad S, Alzahrani FA, Sanchez-Aranguren L, Dias IH, Agrawal S et al. MZe786, a hydrogen sulfide-releasing aspirin prevents preeclampsia in heme oxygenase-1 haplodeficient pregnancy under high soluble flt-1 environment. *Redox Biol.* 2021;38:101768.
139. Saif J, Ahmad S, Rezai H, Litvinova K, Sparatore A, Alzahrani FA et al. Hydrogen sulfide releasing molecule MZe786 inhibits soluble Flt-1 and prevents preeclampsia in a refined RUPP mouse model. *Redox Biol.* 2021;38:101814.
140. Sanchez-Aranguren LC, Rezai H, Ahmad S, Alzahrani FA, Sparatore A, Wang K et al. MZe786 Rescues Cardiac Mitochondrial Activity in High sFlt-1 and Low HO-1 Environment. *Antioxidants.* 2020;9:598.
141. Bucci M, Vellecco V, Cantalupo A, Brancalione V, Zhou Z, Evangelista S et al. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res.* 2014;102:138-47.
142. DRUGBANKonline. Erişim tarihi: 28.04.2021. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13166> 2021.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fatma Aydınoglu
Çukurova Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e- mail: faydinoglu@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 01.02.2022**Kabul tarihi/ Accepted:** 12.05.2022